CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Serdolect, 4 mg, tabletki powlekane
Serdolect, 12 mg, tabletki powlekane
Serdolect, 16 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 4 mg zawiera: sertyndol (*Sertindolum)* 4 mg
Każda tabletka 12 mg zawiera: sertyndol (*Sertindolum)* 12 mg
Każda tabletka 16 mg zawiera: sertyndol (*Sertindolum)* 16 mg

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana 4 mg zawiera 60,78 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana 12 mg zawiera 84,52 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana 16 mg zawiera 95,08 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Opis tabletek:
4 mg: owalne, żółte, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, oznaczone napisem „S4” po jednej stronie;
12 mg: owalne, beżowe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, oznaczone napisem „S12” po jednej stronie;
16 mg: owalne, ciemnoróżowe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, oznaczone napisem „S16” po jednej stronie;

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sertyndol wskazany jest w leczeniu schizofrenii.

Ze względu na bezpieczeństwo dotyczące układu krążenia, sertyndol należy stosować wyłącznie u pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego innego leku przeciwpsychotycznego.

Produktu Serdolect nie należy stosować w sytuacjach nagłych, w celu szybkiego złagodzenia objawów u pacjentów z ostrymi zaburzeniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sertyndol podaje się doustnie raz na dobę, z posiłkami lub niezależnie od posiłków.
Gdy wymagane jest działanie uspokajające (sedacja), sertyndol można podawać w skojarzeniu z benzodiazepiną.

Uwaga: monitorowanie EKG jest wymagane przed oraz w trakcie leczenia sertyndolem; patrz punkt 4.4.
Badania kliniczne wykazały, że sertyndol wydłuża odstęp QT w większym stopniu niż niektóre inne

leki przeciwpsychotyczne. Dlatego sertyndol powinien być używany tylko u pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego spośród innych leków przeciwpsychotycznych.
Lekarz przepisujący ten produkt powinien uwzględnić wymagane środki dotyczące bezpieczeństwa: patrz punkt 4.3 i 4.4.

Ustalanie dawki
U wszystkich pacjentów stosowanie sertyndolu należy rozpoczynać od dawki 4 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać o 4 mg po 4-5 dniach stosowania każdej z dawek, aż do osiągnięcia optymalnej dobowej dawki podtrzymującej wynoszącej od 12 do 20 mg.
Ponieważ sertyndol blokuje receptory α_1, w początkowym okresie ustalania dawki mogą wystąpić objawy hipotonii ortostatycznej. Dawka początkowa 8 mg lub szybkie zwiększenie dawki wiąże się z istotnie zwiększonym zagrożeniem hipotonią ortostatyczną.

Leczenie podtrzymujące
Zależnie od odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. Dawkę maksymalną wynoszącą 24 mg na dobę można stosować tylko w wyjątkowych wypadkach, ponieważ badania kliniczne nie wykazały jednoznacznie większej skuteczności dawek powyżej 20 mg, a wydłużenie odstępu QT może być większe podczas stosowania dawek w górnej granicy zakresu dawkowania.

W okresie ustalania dawki i we wczesnym okresie leczenia podtrzymującego należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

Pacjenci w podeszłym wieku
Badanie właściwości farmakokinetycznych nie wykazało różnic między pacjentami młodymi i w podeszłym wieku. Dane uzyskane w badaniu klinicznym u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są jednak ograniczone. Leczenie powinno być rozpoczęte jedynie po bezpośrednim badaniu układu krążenia. U pacjentów w podeszłym wieku wskazane może być wolniejsze ustalanie dawki i stosowanie mniejszej dawki podtrzymującej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież poniżej 18 lat
Stosowanie produktu Serdolect nie jest rekomendowane u dzieci, ze względu na brak danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie chorych.

Zaburzenie czynności nerek
Pacjentom z zaburzeniem czynności nerek można podawać sertyndol w dawkach zwykle stosowanych (patrz punkt 4.3). Hemodializa nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne sertyndolu.

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wymagane jest wolniejsze ustalanie dawki i stosowanie mniejszej dawki podtrzymującej.

Ponowne ustalanie dawki w przypadkach wcześniejszego przerwania leczenia
W przypadku wznawiania leczenia sertyndolem u pacjentów, którzy nie otrzymywali sertyndolu przez okres krótszy niż tydzień, nie jest wymagane powtórne ustalanie dawki i można ponownie zastosować ustaloną dawkę podtrzymującą. W innych przypadkach wskazane jest postępowanie zgodnie z zalecanym schematem ustalania dawki. Przed przystąpieniem do ponownego ustalania dawki należy wykonać badanie EKG.

Dawkowanie po uprzednim stosowaniu innych leków przeciwpsychotycznych
Leczenie sertyndolem można rozpocząć zgodnie z zalecanym schematem ustalania dawki i równocześnie zaprzestać stosowania innych doustnych leków przeciwpsychotycznych. U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi w postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot), pierwszą dawkę sertyndolu należy podać zamiast kolejnego wstrzyknięcia leku w postaci depot.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sertyndol lub którykolwiek z pozostałych składników produktu.

Sertyndol jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaną niewyrównaną hipokaliemią oraz u pacjentów z rozpoznaną niewyrównaną hipomagnezemią.

Sertyndol jest przeciwwskazany u pacjentów z istotną pod względem klinicznym chorobą układu krążenia w wywiadzie, zastoinową niewydolnością serca, kardiomiopatią przerostową, zaburzeniami rytmu serca lub bradykardią (<50 uderzeń na minutę).

Ponadto leczenia sertyndolem nie wolno rozpoczynać u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT lub z wywiadem rodzinnym dotyczącym tego zespołu lub u pacjentów z rozpoznanym nabytym wydłużeniem odstępu QT [skorygowany odstęp QT (QTc) powyżej 450 milisekund u mężczyzn i 470 milisekund u kobiet].

Sertyndol jest przeciwwskazany u pacjentów otrzymujących leki, które istotnie wydłużają odstęp QT. Są to takie grupy leków, jak:
- leki przeciwarytmiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetilid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna);
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna);
- niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol);
- niektóre antybiotyki chinolowe (np. gatyfloksacyna, moksyfloksacyna).

Powyższy wykaz nie jest kompletny i przeciwwskazane są również pojedyncze leki, które powodują istotne wydłużenie odstępu QT (np. cyzapryd, związki litu).

Przeciwwskazane jest podawanie sertyndolu w skojarzeniu z lekami o znanym silnym działaniu hamującym enzymy cytochromu P450 3A (patrz punkt 4.5).
Należą do nich leki:
- stosowane w leczeniu grzybic układowych leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itrakonazol);
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna);
- inhibitory proteazy HIV (np. indynawir);
- niektóre leki blokujące kanały wapniowe (np. diltiazem, werapamil).

Powyższy wykaz nie jest kompletny i przeciwwskazane są również pojedyncze leki o znanym silnym działaniu hamującym na enzymy CYP3A (np. cymetydyna).

Sertyndol jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Układ krążenia
Badania kliniczne wykazały, że sertyndol powoduje wydłużenie odstępu QT w większym stopniu niż inne leki przeciwpsychotyczne. Średnie wydłużenie odstępu QT jest większe podczas podawania dawek w górnej granicy zalecanego zakresu dawkowania (20 mg i 24 mg). Wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) podczas stosowania pewnych leków wiąże się z możliwością wywoływania przez nie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* (TdP) (potencjalnie śmiertelnego częstoskurczu komorowego z nieregularną akcją komór) i nagłego zgonu.
Jednakże na podstawie danych klinicznych i przedklinicznych nie można stwierdzić, czy sertyndol silniej wywołuje niemiarowość niż inne leki przeciwpsychotyczne.
Sertyndol należy zatem stosować wyłącznie u pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego spośród innych leków przeciwpsychotycznych.

Lekarz przepisujący lek powinien w pełni przestrzegać wymaganych środków dotyczących bezpieczeństwa.

Monitorowanie EKG:

- Kontrola EKG jest bezwzględnie wymagana przed rozpoczęciem leczenia sertyndolem i w jego trakcie.
- Sertyndol jest przeciwwskazany, gdy odstęp QTc, przed rozpoczęciem leczenia wynosi ponad 450 milisekund u mężczyzn lub 470 milisekund u kobiet.
- Badanie EKG należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, po osiągnięciu stanu stacjonarnego po około 3 tygodniach leczenia lub po osiągnięciu dawki 16 mg, a następnie po 3 miesiącach leczenia.
  W okresie leczenia podtrzymującego badanie EKG należy wykonać co 3 miesiące.
- W okresie leczenia podtrzymującego badanie EKG należy wykonywać przed każdym zwiększeniem dawki i po jego dokonaniu.
- Wykonanie badania EKG jest zalecane w przypadku dodania lub zwiększenia dawki równocześnie stosowanego leku, który może prowadzić do zwiększenia stężenia sertyndolu (patrz punkt 4.5).
- W przypadku stwierdzenia wartości odstępu QTc powyżej 500 milisekund w trakcie leczenia sertyndolem, zaleca się przerwanie tego leczenia.
- W przypadku wystąpienia takich objawów jak kołatanie serca, drgawki lub omdlenia, które mogą wskazywać na wystąpienie niemiarowości, lekarz powinien natychmiast zbadać pacjenta, łącznie z wykonaniem badania EKG.
- Badanie EKG najlepiej jest wykonywać rano, a QTc należy obliczać stosując wzór Bazette'a lub Fridericia.

Ryzyko wydłużenia odstępu QT jest zwiększone u pacjentów, którzy równocześnie przyjmują leki powodujące wydłużenie odstępu QT lub hamujące metabolizm sertyndolu (patrz 4.3).

Przed rozpoczęciem leczenia sertyndolem należy oznaczyć stężenie potasu i magnezu w surowicy u pacjentów zagrożonych istotnymi zaburzeniami elektrolitowymi. Przed rozpoczęciem leczenia należy skorygować małe stężenie potasu i magnezu w surowicy. Zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy u pacjentów, u których występują wymioty, biegunka, leczonych diuretykami powodującymi ubytek potasu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami elektrolitowymi.

Ponieważ sertyndol blokuje receptory α_1, w początkowym okresie ustalania dawki mogą wystąpić objawy hipotonii ortostatycznej.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

U pacjentów poddanych leczeniu lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Ponieważ u osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często stwierdza się obecność nabytych czynników ryzyka rozwoju występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, przed i w trakcie leczenia z zastosowaniem sertyndolu należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby i podjąć działania prewencyjne.

Leki przeciwpsychotyczne mogą hamować działanie agonistów dopaminy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sertyndolu u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Niektóre leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), takie jak fluoksetyna i paroksetyna, które wywierają silne działanie hamujące na CYP2D6, mogą powodować dwu-trzykrotne zwiększenie stężenia sertyndolu w osoczu. Sertyndol można stosować w skojarzeniu z tymi lekami przy zachowaniu szczególnej ostrożności i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają zagrożenia. Wymagane może być zastosowanie sertyndolu w mniejszej dawce podtrzymującej oraz konieczne jest monitorowanie zapisu EKG przed ustaleniem dawki i po jego dokonaniu (patrz punkt 4.5).
Należy zachować ostrożność, stosując sertyndol u pacjentów ze stwierdzonym wolnym metabolizmem przy udziale CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia sertyndolem bardzo rzadko donoszono o hiperglikemii lub zaostrzeniu istniejącej wcześniej cukrzycy. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów z cukrzycą oraz takich, u których występują czynniki ryzyka predysponujące do jej rozwoju.

Pacjenci w podeszłym wieku
Serdolect nie jest zarejestrowany w leczeniu psychoz związanych z otępieniem i/lub zaburzeń zachowania, a także nie jest zalecany do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo prowadzonych w grupie pacjentów z otępieniem, przyjmujących pewne atypowe leki przeciwpsychotyczne zaobserwowano około 3-krotny wzrost ryzyka mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka takich działań niepożądanych w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub u innych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność podając Serdolect pacjentom z czynnikami ryzyka predysponującymi do udaru. W związku ze zwiększonym ryzykiem poważnej choroby sercowo-naczyniowej u ludzi w podeszłym wieku, sertyndol u pacjentów powyżej 65 lat powinien być stosowany tylko z zachowaniem ostrożności. Leczenie sertyndolem powinno być rozpoczynane po dokładnym badaniu układu sercowo-naczyniowego.

Zwiększona śmiertelność u osób w podeszłym wieku z otępieniem
Wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały niewielki wzrost ryzyka zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem przyjmujących leki przeciwpsychotyczne w porównaniu z pacjentami nie leczonymi tymi lekami. Dane są niewystarczające aby jednoznacznie oszacować ryzyko, a przyczyna tego zwiększonego ryzyka nie jest znana.

Sertyndol nie jest wskazany do leczenia zaburzeń zachowania związanych z otępieniem.

Zaburzenie czynności wątroby
Pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy poddać dokładnej obserwacji. Wskazane jest wolniejsze ustalanie dawki i stosowanie mniejszej dawki podtrzymującej.

Późne dyskinezy
Sądzi się, że późne dyskinezy są spowodowane nadwrażliwością receptorów dopaminergicznych zwojów podstawy mózgu w wyniku przewlekłej blokady receptorów przez leki przeciwpsychotyczne. Podczas leczenia sertyndolem w ramach badań klinicznych stwierdzano małą (w porównaniu do placebo) częstość występowania objawów pozapiramidowych. Długotrwałe stosowanie leków przeciwpsychotycznych (zwłaszcza w dużych dawkach) wiąże się jednak z zagrożeniem wystąpienia późnych dyskinez. W razie pojawienia się objawów przedmiotowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.

Napady padaczkowe
Należy zachować ostrożność podczas podawania sertyndolu pacjentom z napadami padaczkowymi w wywiadzie.

Złośliwy zespół neuroleptyczny
W związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych informowano o występowaniu grożącego zgonem zespołu objawów, tzw. złośliwego zespołu neuroleptycznego (ZZN). Leczenie ZZN polega m.in. na natychmiastowym odstawieniu leków przeciwpsychotycznych.

Odstawienie
Po nagłym zaprzestaniu stosowania leków przeciwpsychotycznych informowano o występowaniu ostrych objawów odstawiennych, takich jak nudności, wymioty, pocenie się i bezsenność. Opisywano również nawroty objawów psychotycznych oraz pojawienie się zaburzeń - ruchów mimowolnych (akatyzja, dystonia i dyskineza). Zaleca się zatem stopniowe odstawianie leku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana 4 mg zawiera 60,78 mg laktozy jednowodnej, każda tabletka powlekana 12 mg zawiera 84,52 mg laktozy jednowodnej, każda tabletka powlekana 16 mg zawiera 95,08 mg laktozy jednowodnej.
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wydłużenie odstępu QT w związku z leczeniem sertyndolem może się zwiększyć, jeśli pacjent otrzymuje jednocześnie inne leki, które znacząco wydłużają odstęp QT. Podawanie takich leków w skojarzeniu z sertyndolem jest zatem przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Do takich interakcji dojść może np. między chinidyną i sertyndolem. Poza wydłużaniem odstępu QT (patrz punkt 4.3), chinidyna wywiera znaczne działanie hamujące na CYP2D6.

Sertyndol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzymy CYP2D6 i CYP3A cytochromu P450. CYP2D6 wykazuje polimorfizm populacyjny, a oba izoenzymy mogą być blokowane przez wiele leków przeciwpsychotycznych i innych leków (patrz punkt 4.4).

CYP2D6
Stężenie sertyndolu w osoczu zwiększa się dwu-trzykrotnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie fluoksetynę lub paroksetynę (działają silnie hamująco na CYP2D6). Należy zatem zachować szczególną ostrożność podczas stosowania sertyndolu w skojarzeniu z tymi i innymi lekami o działaniu hamującym na CYP2D6. Wymagane może być zastosowanie mniejszej dawki podtrzymującej sertyndolu oraz konieczne jest monitorowanie zapisu EKG przed ustalaniem dawki i po jego dokonaniu (patrz punkt 4.4).

CYP3A
Zaobserwowano niewielki (<25%) wzrost osoczowego stężenia sertyndolu w przypadku podawania antybiotyków makrolidowych (np. erytromycyny, która działa hamująco na CYP3A) oraz antagonistów kanału wapniowego (diltiazemu, werapamilu).
Zaobserwowane skutki mogą być jednak bardziej nasilone u osób o wolnym metabolizmie przy udziale CYP2D6 (ponieważ eliminacja sertyndolu zarówno przy udziale CYP2D6 jak i CYP3A może być zaburzona).
Rutynowa identyfikacja pacjentów o wolnym metabolizmie przy udziale CYP2D6 nie jest możliwa, dlatego przeciwwskazane jest podawanie w skojarzeniu leków o działaniu hamującym na CYP3A i sertyndolu, ponieważ może to prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia sertyndolu (patrz punkt 4.3).

Metabolizm sertyndolu może się znacznie nasilić pod wpływem leków o znanym działaniu indukującym na izoenzymy CYP, w szczególności ryfampicyny, karbamazepiny, fenytoiny i fenobarbitalu, które mogą spowodować dwu-trzykrotne zmniejszenie stężenia sertyndolu w osoczu. Zmniejszona skuteczność leczenia przeciwpsychotycznego u pacjentów otrzymujących te lub inne leki o właściwościach indukujących wymagać może dobrania dawki sertyndolu w górnej granicy zakresu dawkowania.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania sertyndolu w okresie ciąży.

Sertyndol nie wykazał działania teratogennego w badaniach nad rozrodem u zwierząt. Badanie w okresie około- i pourodzeniowym wykonane u szczurów wykazało zmniejszenie płodności u potomstwa, gdy podawane dawki pozostawały w zakresie terapeutycznym stosowanym u ludzi (patrz punkt 5.3).

W związku z tym, sertyndol nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

Ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne (włącznie z sertyndolem) w trzecim trymestrze ciąży powoduje ryzyko wystąpienia u noworodków działań niepożądanych, obejmujących objawy pozapiramidowe i/lub objawy odstawienia, które mogą się różnić ciężkością i czasem trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, drżenia, senności, zespół zaburzeń oddechowych, zaburzenia w karmieniu. W związku z tym stan noworodków powinien być dokładnie monitorowany.

Karmienie piersią
Nie wykonano badań z udziałem karmiących piersią kobiet, ale należy oczekiwać, że sertyndol jest wydzielany do mleka kobiecego.

Jeśli uznaje się za konieczne leczenie sertyndolem, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią.

Płodność
Wykazano, że doustne podawanie sertyndolu upośledza płodność u samców myszy i szczurów przy systemowym narażeniu podobnym lub mniejszym niż oczekiwane u ludzi przy podawaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej. Upośledzenie płodności u dorosłych samców, które było odwracalne, zależało prawdopodobnie od antagonistycznego działania na receptor α1-adrenergiczny. Potomstwo samic szczurów, którym podawano sertyndol, również wykazywało zmniejszoną gotowość do łączenia się w pary oraz płodność (patrz rozdział 5.3).

U ludzi zgłaszano działania niepożądane takie jak hiperprolaktynemia, mlekotok, zaburzenia wzwodu, zaburzenia wytrysku oraz brak wytrysku. Zdarzenia te mogą wywierać negatywny wpływ na funkcje płciowe oraz płodność kobiet i/lub mężczyzn.

W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie hiperprolaktynemii, mlekotoku lub zaburzeń funkcji płciowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki, (jeśli to możliwe) lub odstawienie leku.

Efekty ustępują po odstawieniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Sertyndol nie powoduje uspokojenia polekowego (sedacji), ale pacjentów należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu do czasu ustalenia indywidualnej wrażliwości na działanie leku.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem sertyndolu do działań niepożądanych istotnie różnych od obserwowanych podczas podawania placebo występujących u ponad 1% pacjentów zaliczano (wymienione poniżej wg zmniejszającej się częstości występowania):
nieżyt lub niedrożność nosa, zaburzenia wytrysku (zmniejszona objętość ejakulatu), zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, hipotonię ortostatyczną, zwiększenie masy ciała, obrzęki obwodowe, duszność, parestezje oraz wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4).

Objawy pozapiramidowe
Odsetek pacjentów leczonych sertyndolem, zgłaszających występowanie objawów pozapiramidowych, był podobny jak u pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto w badaniach klinicznych z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo, liczba pacjentów leczonych sertyndolem, którzy wymagali leczenia z powodu objawów pozapiramidowych, była taka sama jak pacjentów otrzymujących placebo.
Niektóre z niepożądanych reakcji na lek występują na początku leczenia i ustępują w miarę jego kontynuacji, np. hipotonia ortostatyczna.

Poniżej podano reakcje niepożądane uporządkowane wg układu narządów i częstości występowania:
Bardzo często (≥ 1/10);
Często (od ≥1/100 do <1/10);
Niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100);
Rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1 000);
Bardzo rzadko (≤ 1/10 000);
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTOŚĆ	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zwiększenie masy ciała,
	Niezbyt często	hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, parestezje
	Niezbyt często	omdlenia, drgawki, zaburzenia ruchów (zwłaszcza późne dyskinezy, patrz punkt 4.4)
	Rzadko	w związku ze stosowaniem sertyndolu donoszono o złośliwym zespole neuroleptycznym (ZZN) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia serca	Często	obrzęk obwodowy wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)
	Niezbyt często	*Torsade de Pointes* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia serca	Często	hipotonia ortostatyczna (patrz punkt 4.4)
	Częstość nieznana	żylna choroba zakrzepowo- zatorowa (w tym przypadki zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	nieżyt nosa lub niedrożność nosa
	Często	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	suchość błony śluzowej jamy ustnej
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Częstość nieznana	Zespół odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	brak wytrysku
	Często	zaburzenia wytrysku zaburzenia wzwodu
	Niezbyt często	mlekotok
Badania diagnostyczne	Często	obecność erytrocytów w moczu, obecność leukocytów w moczu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie związane z ostrym przedawkowaniem sertyndolu jest ograniczone. Występowały przypadki śmiertelne.
Jednak pacjenci, którzy przyjęli, jak się szacuje, dawki do 840 mg, powrócili do zdrowia bez następstw. Zgodnie z doniesieniami, objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania były: senność, niewyraźna mowa, częstoskurcz, niedociśnienie tętnicze i przemijające wydłużenie odstępu QT. Obserwowano przypadki *torsade de pointes,* często wtedy, gdy w skojarzeniu stosowano inne leki o znanym działaniu wywołującym ten rodzaj częstoskurczu komorowego.

Leczenie
W przypadku ostrego przedawkowania należy zapewnić drożność dróg oddechowych i dostateczną podaż tlenu.

Należy natychmiast rozpocząć ciągłe monitorowanie EKG i objawów czynności życiowych. W przypadku wydłużenia odstępu QTc zaleca się monitorowanie stanu pacjenta do czasu normalizacji tego parametru. Należy pamiętać, że okres półtrwania sertyndolu wynosi od 2 do 4 dni.

Należy zapewnić dostęp do żyły. Można rozważyć podanie węgla aktywowanego oraz środka przeczyszczającego. Należy pamiętać, że pacjent mógł przyjąć kilka leków.

Nie ma swoistego antidotum dla sertyndolu, a leku nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy. Zaleca się zatem odpowiednie leczenie podtrzymujące czynności organizmu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego i zapaści krążeniowej należy zastosować odpowiednie środki, takie jak dożylnie podawane płyny. W razie zastosowania sympatykomimetyków w celu poprawy czynności serca, należy zachować ostrożność podczas podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów β-adrenergicznych w skojarzeniu z działaniem antagonistycznym sertyndolu w stosunku do receptorów α_1 może nasilić niedociśnienie tętnicze.

W razie zastosowania leczenia przeciwarytmicznego, użycie takich leków, jak chinidyna, dyzopiramid i prokainamid stwarza teoretyczne zagrożenie addycyjnym (do działania sertindolu) efektem wydłużenia odstępu QT.

W przypadkach nasilonych objawów pozapiramidowych należy podać leki przeciwcholinergiczne. Do czasu ustąpienia objawów zaleca się ścisłą kontrolę lekarską i monitorowanie stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne działające na układ limbiczny.
Kod ATC: N 05 AE 03.

Uważa się, że profil neurofarmakologiczny sertyndolu jako leku przeciwpsychotycznego wynika z jego selektywnego działania hamującego na neurony dopaminergiczne układu mezolimbicznego oraz zrównoważonego działania hamującego na ośrodkowe receptory dopaminergiczne D_2 i receptory serotoninergiczne $5HT_2$ oraz receptory α_1-adrenergiczne.

W badaniach farmakologicznych u zwierząt, sertyndol działał hamująco na samoistnie aktywne neurony dopaminergiczne w obszarze brzusznym nakrywki układu mezolimbicznego -wskaźnik selektywności wynosił ponad 100 w porównaniu do neuronów dopaminergicznych w części zbitej istoty czarnej (*substantia nigra pars compacta – SNC*).
Sądzi się, że zahamowanie czynności SNC może być odpowiedzialne za działania niepożądane - ruchy mimowolne związane ze stosowaniem wielu leków przeciwpsychotycznych.

Wiadomo, że leki przeciwpsychotyczne powodują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy w drodze blokady dopaminergicznej. Stężenia prolaktyny u pacjentów otrzymujących sertyndol pozostawały w granicy normy, zarówno w krótkookresowych badaniach jaki i podczas dłuższego leczenia (1 rok). Po wprowadzeniu sertyndolu do obrotu obserwowano jednak przypadki hiperprolaktynemii i objawy wywołane przez prolaktynę.

Sertyndol nie działa na receptory muskarynowe i receptory histaminowe H_1. Potwierdza to brak efektu przeciwcholinergicznego i uspokajającego związanego z działaniem na te receptory.

Dalsze informacje o badaniach klinicznych

Kohortowe prospektywne badanie sertyndolu (*Sertindole Cohort Prospective Study* – SCoP) było prowadzonym w wielu krajach, dużym, prostym badaniem w warunkach zwykłego stosowania, porównującym śmiertelność ze wszystkich przyczyn, bezpieczeństwo kardiologiczne i prawdopodobieństwo popełnienia samobójstwa związane z leczeniem sertyndolem, w porównaniu z leczeniem rysperydonem. Badanie zostało zaplanowane jako prospektywne, randomizowane, częściowo zaślepione badanie w dwóch grupach równoległych, sertyndolu (n=4930) i rysperydonu (n=4928), w okresach leczenia trwających do 4 lat.
Śmiertelność ze wszystkich przyczyn (pierwszy zasadniczy punkt końcowy) była podobna w grupach sertyndolu i rysperydonu. Przyczyny zgonów różniły się pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi. Wiodącą przyczyną śmierci wśród pacjentów leczonych sertyndolem były zaburzenia kardiologiczne, przy znamiennie wyższym ryzyku śmiertelności z powodów kardiologicznych niż w grupie rysperydonu. Wśród pacjentów leczonych sertyndolem obserwowano niższe ryzyko prób samobójczych, chociaż ryzyko dokonanego samobójstwa nie różniło się istotnie pomiędzy obiema grupami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sertyndol jest eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego, a średni końcowy okres półtrwania wynosi ok. 3 dni. Klirens sertyndolu zmniejsza się podczas podawania wielokrotnych dawek do średnio około 14 l/h (klirens u kobiet jest o ok. 20% mniejszy niż u mężczyzn, choć skorygowane wartości klirensu dla beztłuszczowej masy ciała są porównywalne). Zatem w przypadku podawania dawek wielokrotnych kumulacja jest większa niż szacowana po podaniu dawki pojedynczej, ze względu na zwiększenie biodostępności układowej. W stanie stacjonarnym klirens jest jednak niezależny od dawki, a stężenie w osoczu jest proporcjonalne do dawki. Właściwości farmakokinetyczne sertyndolu wykazują umiarkowaną zmienność międzyosobniczą ze względu na polimorfizm enzymu 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). U pacjentów z niedoborem tego enzymu wątrobowego, klirens sertyndolu wynosi od 1/2 do 1/3 wartości u pacjentów szybko metabolizujących przy udziale enzymu CYP2D6. U pacjentów wolno metabolizujących (stanowią oni do 10% populacji), stężenie w osoczu jest 2-3 razy większe od na ogół obserwowanego. Stężenie sertyndolu nie pozwala przewidzieć działania leczniczego u danego pacjenta. Dlatego dawkę należy ustalać indywidualnie, uwzględniając efekt leczniczy i tolerowanie leku przez pacjenta.

Wchłanianie

Sertyndol jest dobrze wchłaniany, a wartość t_{max} sertyndolu po podaniu doustnym wynosi ok. 10 godzin. Różne wielkości dawki są biorównoważne. Pokarm oraz leki zobojętniające kwas solny zawierające glin i magnez nie wywierają istotnego z klinicznego punktu widzenia wpływu na szybkość i stopień wchłaniania sertyndolu.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji (V_β/F) sertyndolu po wielokrotnym podaniu dawki wynosi ok. 20 l/kg. Sertyndol wiąże się z białkami osocza w ok. 99,5%, głównie z albuminami i z kwaśną glikoproteiną-α_1. U pacjentów leczonych zalecanymi dawkami 90% oznaczonych stężeń wynosiło poniżej 140 ng/ml (~ 320 nmol/l).
Sertyndol przenika do krwinek czerwonych, stosunek zawartości w krwi: do zawartości w osoczu wynosi 1,0. Sertyndol z łatwością przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową.

Metabolizm
W ludzkim osoczu zidentyfikowano dwa metabolity: dehydrosertyndol (utlenianie pierścienia imidazolidynowego) oraz norsertyndol (N-dealkilacja). Stężenia dehydrosertyndolu i norsertyndolu wynoszą odpowiednio 80% i 40% stężenia leku macierzystego w stanie stacjonarnym. Działanie sertyndolu wynika głównie z działania leku macierzystego i wydaje się, że metabolity nie odgrywają u człowieka istotnej roli farmakologicznej.

Wydalanie
Sertyndol i jego metabolity są wydalane bardzo powoli. 14 dni po podaniu odzyskiwano 50-60% dawki doustnej znakowanej pierwiastkiem radioaktywnym. Ok. 4% dawki wydalane jest w moczu w postaci leku macierzystego i metabolitów (z czego lek macierzysty stanowi <1%). Wydalanie z kałem stanowi główną drogę wydalania pozostałości leku macierzystego i metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach wykonanych na zwierzętach obserwowano w zapisie EKG wydłużenie odstępu QT, zapewne spowodowane działaniem hamującym na opóźniony prostowniczy kanał potasowy (*delayed rectifier potassium channel* I_{Kr}, HERG). Jednakże wykazano brak wczesnych depolaryzacji następczych we włóknach Purkinjego serca królika i psa pod wpływem sertyndolu. Uważa się, że wystąpienie częstoskurczu typu *torsade de pointes* uwarunkowane jest depolaryzacją następczą. Sertyndol nie powodował niemiarowości typu *torsade de pointes* w sercach królików z ablacją węzła przedsionkowo-komorowego mimo doświadczalnego wywołania ciężkiej hipokaliemii (1,5 mmol) i rzadkoskurczu. Należy jednak zachować ostrożność, wykorzystując wyniki badań na zwierzętach do prognozowania wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca u człowieka, ponieważ mogą występować różnice między gatunkami.

Ostra toksyczność sertyndolu jest mała. W badaniach toksyczności przewlekłej wykonanych u szczura i psa (narażenie 3-5 razy większe od obserwowanego w zastosowaniu klinicznym) zaobserwowano szereg działań. Działania te są zgodne z farmakologicznymi właściwościami leku.

Badania nad rozrodczością u zwierząt nie dostarczyły dowodów na występowanie działania teratogennego. Badanie w okresie około- i pourodzeniowym u szczurów wykazało zwiększoną śmiertelność młodych, zmniejszony przyrost masy ciała młodych i opóźnienie rozwoju potomstwa w dawkach, które związane były z działaniem toksycznym u matki oraz w dawkach podobnych lub mniejszych od maksymalnych zalecanych dawek klinicznych w przeliczeniu na mg/kg m.c./dobę. U potomstwa samic szczurów, którym podawano sertyndol, obserwowano zmniejszoną kopulację i płodność.

Działanie niepożądane na kopulację i płodność obserwowano u dorosłych samców szczurów podczas podawania dawek wynoszących 0,14 mg/kg mc./dobę i większych. Zaburzenie płodności u dorosłych zwierząt, które było przemijające, przypisywano farmakologicznemu profilowi sertyndolu.

Sertyndol nie wykazywał działania toksycznego w serii badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo.*

Badania działania rakotwórczego przeprowadzone na myszach i szczurach nie wskazywały na rozwój guzów nowotworowych, który mógłby być związany z klinicznym zastosowaniem sertyndolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
skrobia kukurydziana
laktoza jednowodna
hydroksypropyloceluloza
celuloza mikrokrystaliczna
kroskarmeloza sodowa
magnezu stearynian

Otoczka
Tabletki powlekane 4 mg: OPADRY YELLOW 03B22082 [(hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172)];
Tabletki powlekane 12 mg: OPADRY BEIGE 03B27149 [(hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172)];
Tabletki powlekane 16 mg: OPADRY ROSE 03B24027 [(hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172)];

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki produktu Serdolect pakowane są pojedynczo w blistry UPVC/PVDC.

Tabletki powlekane 4 mg: dostępne są w opakowaniach (tekturowe pudełko) zawierających 30 tabletek, w trzech blistrach po 10 tabletek.

Tabletki powlekane 12 mg, 16 mg: dostępne są w opakowaniach zawierających 28 tabletek, w dwóch blistrach po 14 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań musza znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4 mg - Pozwolenie nr 10892
12 mg - Pozwolenie nr 10893
16 mg - Pozwolenie nr 10894

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.09.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.02.2021